



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>4</sup> : <b>C07J 7/00, 13/00</b>		<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 85/ 01504</b>
			(43) Date de publication internationale: 11 avril 1985 (11.04.85)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR84/00219</p> <p>(22) Date de dépôt international: 4 octobre 1984 (04.10.84)</p> <p>(31) Numéro de la demande prioritaire: 83/15759</p> <p>(32) Date de priorité: 4 octobre 1983 (04.10.83)</p> <p>(33) Pays de priorité: FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): THE- RAMEX S.A. [MC/MC]; 2, boulevard Charles III, Monte Carlo (MC).</p> <p>(72) Inventeur; et</p> <p>(75) Inventeur/Déposant (US seulement) : TCHERNATINS- KY, Claude [FR/FR]; Chemin de Revoirs, 12 bis, ave- nue Victor Hugo, F-06240 Beausoleil (FR).</p> <p>(74) Mandataire: BURTIN, Jean-François; 5 bis, rue Par- mentier, F-92200 Neuilly s/Seine (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet euro- péen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK, FR (brevet européen), GB (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (bre- vet européen), US.</p> <p><b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifica- tions sont reçues.</i></p>	
<p>(54) Title: NEW PROCESS FOR THE PREPARATION OF 17<math>\alpha</math>-HYDROXY 19-NOR-PROGESTERONE DERIVA- TIVES</p> <p>(54) Titre: NOUVEAU PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DE LA SERIE DE LA 17<math>\alpha</math>-HYDROXY 19- NOR-PROGESTERONE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The particular object of the present invention is a process which comprises subjecting 3-alkoxy 19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triene to the action of a formylation reactant to obtain the corresponding 6-formylated derivative, to reduce it into a 6-hydroxy methylated derivative which is dehydrated into a methylenic derivative by the action of an acid, to isomerize the latter into a 6-methyl pregna 4, 6, 17 (20)-trienic derivative which is reacted with a bis-hydroxylation reactant to form the corresponding 17<math>\alpha</math>-hydroxy 19-nor progesterone which be may acylated by the action of a functional saturated or un-saturated carboxylic acid derivative. The compounds obtained according to this process find application in therapy as pro-gestogens, or anti-androgen.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé qui consiste à soumettre un 3-alcoxy 19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène à l'action d'un réactif de formylation pour obtenir le dérivé 6-formylé correspondant, réduire celui-ci en dé- rivé 6-hydroxyméthylé que l'on deshydrate en dérivé méthylénique par action d'un acide, isomériser ce dernier en dérivé 6-méthyl pregna 4, 6, 17 (20)-triénique, que l'on fait réagir avec un réactif de bis-hydroxylation pour former la 17<math>\alpha</math> hydro- xy 19-nor progestérone correspondante que l'on peut acyler par action d'un dérivé fonctionnel d'acide carboxylique saturé ou non saturé. Les composés obtenus selon ce procédé trouvent un emploi en thérapeutique comme agents progestatifs, ou anti-androgène.</p>			

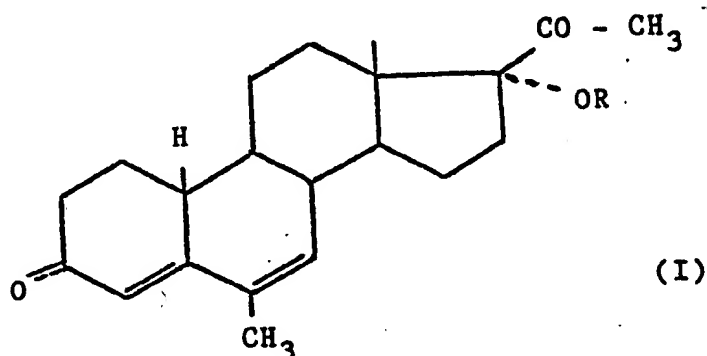
**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GA	Gabon	MR	Mauritanie
AU	Australie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BB	Barbade	HU	Hongrie	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	IT	Italie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	JP	Japon	RO	Roumanie
BR	Brésil	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CH	Suisse	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	ML	Mali		
FR	France				

NOUVEAU PROCÉDE DE PREPARATION DE DERIVES DE LA SERIE DE LA 17 $\alpha$ -HYDROXY 19-NOR-PROGESTERONE.

La présente demande concerne les dérivés de la 17 $\alpha$ -hydroxy 19-norprogesterone répondant à la formule générale I.



Dans cette formule le substituant R représente un atome d'hydrogène ou un groupe acyle provenant d'un acide carboxylique aliphatique ou cyclique, saturé ou non saturé.

L'invention a plus particulièrement pour objet un nouveau procédé d'obtention des composés de formule générale I plus économique et plus aisément réalisable à l'échelle industrielle car ils utilisent des matières premières commercialement accessibles en grandes quantités.

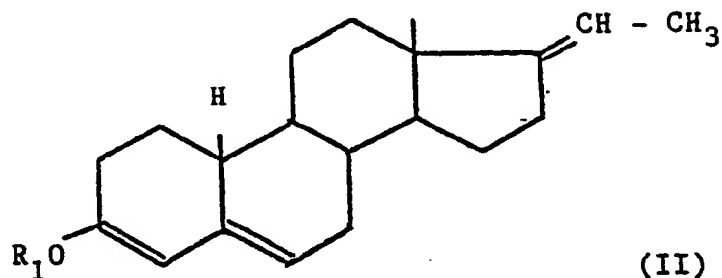
En effet, les composés de formule générale I présentent un grand intérêt d'ordre technique et thérapeutique car ils manifestent des propriétés très intéressantes notamment en tant que médicament progestatif ou médicament anti-androgène.

Ces composés ont déjà été décrits dans la littérature et on peut trouver des informations sur leur mode de préparation et les propriétés de ces composés, en particulier dans le brevet britannique 1.515.284 (JM Gastaud). De même, la publication *Arzneimittel Forschung* **33** (1983) a fourni une étude détaillée des propriétés pharmacologiques du principal représentant de cette classe, la 17 $\alpha$ -acetoxy 6-méthyl 19-nor 4-6 pregnadiène 3, 20-dione.

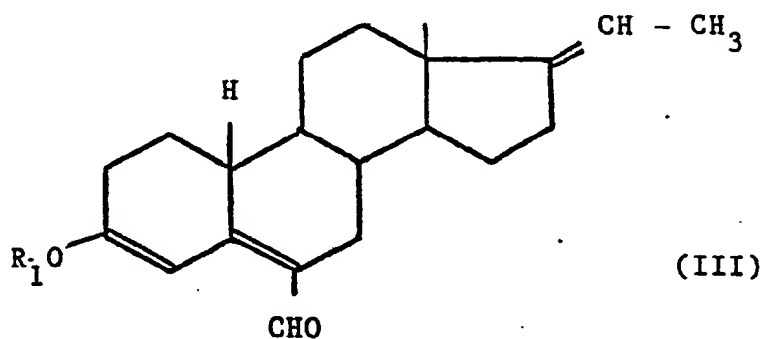
Dans 1 procédé antérieur ment décrit les composés de formule générale I étaient préparés au départ de la 17 $\alpha$ -hydroxy 19-nor 4-pr gnène 3,20-dione ou 19-nor progester ne, une substance stéroïdique de la série du 19-nor prégane.

La présente invention vise à réaliser cette synthèse à partir de composés de départ appartenant à la série de l'estrane, en l'occurrence le 3, 17-dicéto estrène-4 ou le 3-méthoxy 17-céto estrane 1, 3, 5 (10)-triène, substances aisément accessibles et auxquelles il a été possible de faire subir des transformations chimiques simples, connues de l'homme de l'art pour d'autres molécules analogues.

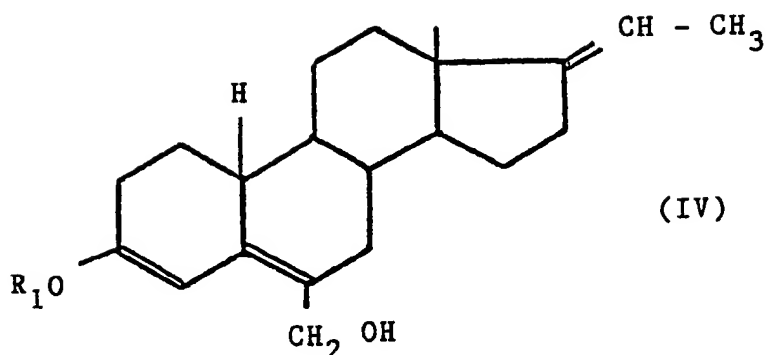
Le procédé selon l'invention se caractérise en ce que l'on soumet un 3-alcoxy 19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène de formule générale II,



(sous forme d'isomère E ou Z) dans laquelle R<sub>1</sub> est un radical alcoyle inférieur ou cycloalcoyle inférieur à l'action d'un réactif formylant dans les conditions de la réaction de Vilsmeier-Hack pour obtenir un dérivé 6-formylé de formule générale III :

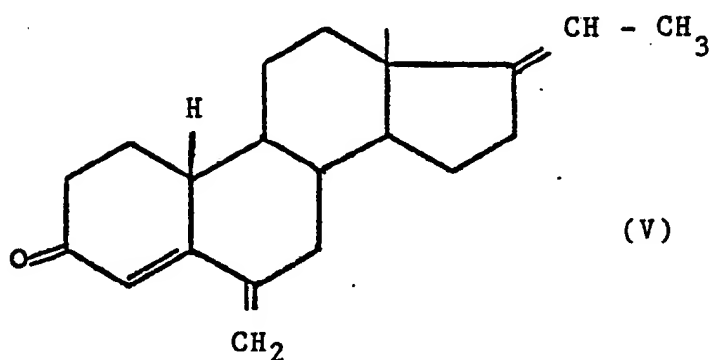


(sous forme d'isomère E ou Z)  
dans laquelle R<sub>1</sub> est un radical alcoyle inférieur ou cycloalcoyle inférieur  
que l'on réduit par action d'un hydrure mixte de métal alcalin en dérivé 6-hydroxyméthyle de formule générale IV :



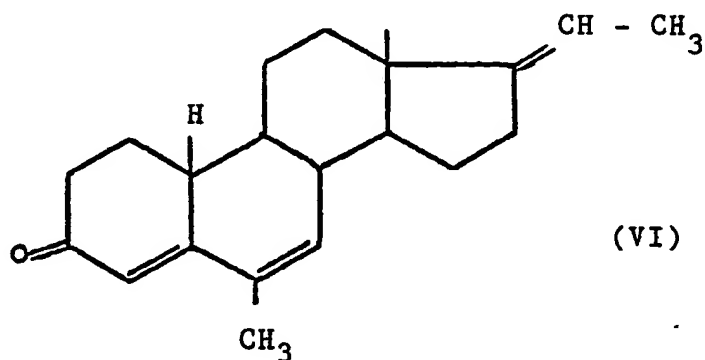
(sous forme d'isomère E ou Z) dans laquelle  $\text{R}_1$  est défini comme précédemment

on soumet celui-ci à l'action d'un acide minéral ou d'un acide organique pour obtenir le dérivé 3-oxo 6-méthylénique de formule V :



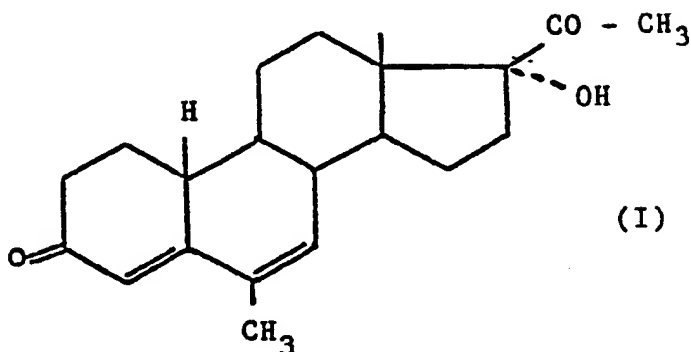
(sous forme d'isomère E ou Z)

isomérisé celui-ci par réaction avec un catalyseur d'isomérisation pour obtenir un dérivé 3-ceto 19-nor pregna 4, 6, 17 (20)-triénique de formule VI :

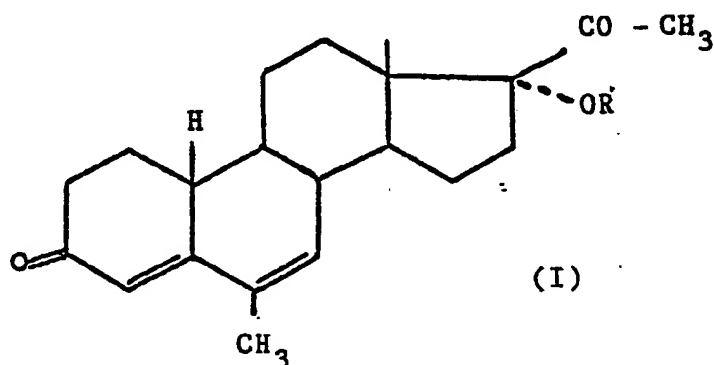


(sous forme d'isomère E ou Z)

qui par action d'un r'actif de bis hydroxylati n conduit au 17~~o~~-hydroxy 19-nor pregna 4, 6-diène de formule I :



lequel par acylation au moyen d'un dérivé fonctionnel d'acide organique carboxylique fournit le dérivé acyloxylé de formule générale I, désiré



dans laquelle R représente le reste acyle d'un acide organique carboxylique saturé ou non saturé -

Selon des modalités particulières actuellement préférées, le procédé de l'invention peut encore être défini comme suit :

1) Le 3-alcoxy 19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène (isomère E ou Z) II est formylé en position 6 par un réactif de Vilsmeier, obtenu notamment par action du phosgène ou d'oxychlorure de phosphore sur un formamide substitué comme le diméthyl formamide, la réaction pouvant être conduite au sein du m<sup>^</sup>me solvant avec ou sans adjonction d'un tiers solvant agissant comme diluant. Dans ce cas les solvants chlorés sont les s lvants préférés. On obti nt ainsi un 3-alcoxy 6-formyl 19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène sous forme d'isomère E ou Z, de formule générale III.

2) Le composé formylé de formule générale III est réduit par un réactif réducteur comme par exemple un hydrure mixte de métal alcalin et particulièrement un borohydrure de métal alcalin (sodium, potassium ou lithium).

Cette transformation fournit un 3-alcoxy-6 hydroxyméthyl 19-norpregna 3, 5, 17 (20)-triène, sous forme d'isomère E ou Z, répondant à la formule générale IV.

3) Le dérivé 6-hydroxyméthylé est deshydraté par réaction au sein d'un solvant inerte avec un acide minéral comme l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique, ou avec un acide organique comme l'acide oxalique ou l'acide acétique, pour obtenir le composé V.

4) L'isomérisation du composé V en 3-oxo 6 méthyl 19-norpregna 4, 6, 17 (20)-triène (VI) s'effectue sous l'influence d'un catalyseur d'isomérisation comme, par exemple, le charbon palladié au sein d'un solvant inerte, un alcanol par exemple à des températures pouvant aller de la température ambiante à une température de l'ordre de 120°. Il est en outre possible d'ajouter au milieu réactionnel une ou des substances susceptibles de jouer un rôle de substance tampon comme, par exemple, l'acétate de sodium ou l'acétate de potassium. Il est également souhaitable d'opérer en présence d'un donneur d'hydrogène comme le cyclohexène ou l'alcool benzylique.

5) L'oxydation du composé de formule VI est effectuée à l'aide d'un réactif de bis hydroxylation tel que, par exemple, un hydroperoxyde de N-oxyde de triéthylamine ou l'hydroperoxyde de N-oxyde de morpholine - La réaction est conduite au sein d'un solvant inerte comme par exemple un alcool tertiaire, le terbutanol étant le solvant préféré.

La réaction d'oxydation est en outre conduite en présence de quantités catalytiques de tétroxyde d'osmium et d'une base organique telle qu par exemple la pyridine.

6) Le dérivé 17 $\alpha$ -hydroxylé résultant est acylé par un dérivé fonctionnel d'acide organique carboxylique comme par exemple un halogénure d'acide, un anhydride d'acide, un anhydride mixte ou encore

l'anhydride mixte formé par réaction d'un acide organique avec un dialcoyl- ou dicycloalcoylcarbo di-imide pour obtenir un dérivé 17 $\alpha$ -acyloxyté dans lequel R est le reste acylé d'un acide organique carboxylique aliphatique saturé ayant de 1 à 18 atomes de carbone en chaine droite ou ramifiée, ou insaturé ayant 2 à 18 atomes de carbone et comportant de 1 à 5 doubles liaisons, ou cycloaliphatique saturé ou non saturé.

L'invention comprend également les composés intermédiaires obtenus au cours du procédé objet de la présente invention, à savoir

- les dérivés 6-formylés de formule générale III et notamment le 3-methoxy 6-formyl 19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène
- les dérivés 6-hydroxyméthylés de formule générale IV et notamment le 3-methoxy 6-hydroxyméthyl 19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène
- les dérivés 6-méthyléniques de formule générale V et notamment le 3-céto-6-méthylène 19-nor pregna 4, 17 (20)-diene (isomère trans)
- les dérivés 6-méthyl pregnatriéniques de formule VI et notamment le 3-ceto 6-méthyl 19-nor pregna 4, 6, 17 (20)-triène

Dans les formules précédentes les produits sont soit des isomères E ou Z purs ou un mélange en proportions quelconques de ces deux formes.

Les exemples suivants illustrent l'invention, ils ne la limitent en aucune façon.



## Préparation des matières premières de formule générale II

A) 3-methoxy 19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triene (isomère E)a) à partir de 17-ethinyl-estradiol 3-methyl-ether

En utilisant la méthode décrite par F.B. Colton J. of Am. Chem. Soc. 79, 1123 (1957) au départ du 17-ethinyl estradiol 3-methyl ether, on obtient la 19-nor pregna 4, 17 (20)-diène 3-one qui, par action de l'orthoformiate de méthyle en milieu acide, conduit au 3-methoxy 19-nor pregna-3, 5, 17 (20)-triene (isomère E).

b) à partir du 3-methoxy 19-nor pregna 2, 5 (10) 17 (20)-triene (isomère E)

On dissout 21 g de 3-methoxy 19-nor pregna 2, 5 (10) 17 (20)-triene (isomère E) dans 420 ml de chloroforme. On y ajoute 0,21 g de chlorure de tris (triphenyl-phosphine) Rhodium et on porte le mélange au reflux pendant une heure. On concentre ensuite sous vide et laisse cristalliser le résidu sec après reprise dans le méthanol. On obtient ainsi 17 g de 3-methoxy 19-nor pregna-3, 5, 17 (20)-triene (isomère E), soit un rendement de 81%. Le produit fond à 94° C.

c) à partir de 3, 17-dioxo estra-4-ène

## a) 3-methoxy 17-oxo estra-3, 5 diene

10 g de 3, 17-dioxo estra 4-ene sont agités 1 heure dans 50 ml de méthanol avec 10 ml d'orthoformiate de méthyle et 50 mg d'acide p. toluène sulfonique. On ajoute quelques gouttes de triéthylamine, puis on glace et essore.

On obtient 69% de 3-methoxy 17-oxo estra-3, 5 diene.

## b) On mélange sous agitation 90 ml de tétrahydrofuran anhydre, 9 g de (cyclohexylimino)-2 ethyl phosphonate de diethyle et 1 g d'hydruure de sodium en suspension huileuse à 80% sous azote, à 0° C pendant 1 heure. On y ajoute 7 g de 3-methoxy 17-oxo estra-3, 5 diene et on maintient sous agitation à la température ambiante pendant 24 heures. On ajoute lentement une solution de 30 ml d'eau, 7 ml d'acide acétique et 14 g d'acétate de potassium et agite 2 heures, puis on additionne d'une solution saturée de chlorure de sodium. On décante les phases organiques et après les extractions et

lavages habituels avec une solution saturée de chlorure de sodium, on évapore à sec le solvant et on obtient le 3-méthoxy-21-oxo 19-nor pregnatriène 3,5, 17 (20) brut. Ce produit, dissous dans 45 ml de tétrahydrofuranne est traité 1 heure à reflux avec une solution étherée de 2 g d'hydrure de lithium aluminium et 4 g de chlorure d'aluminium anhydre. Le milieu est refroidi, traité par une solution aqueuse de chlorure d'ammonium et après extraction on isole 5,5 g de 3-methoxy 19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène isomère E

B) 3-ethoxy-19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène (isomère E)

5 g de 3-oxo 19-nor pregna 4, 17 (20)-diène (isomère trans) sont dissouts dans 50 ml d'éthanol. On ajoute 5 ml d'orthoformiate d'éthyle et 25 mg d'acide p. toluène sulfonique. On agite pendant 15 mn à température ambiante, puis on neutralise avec quelques gouttes de tri ethylamine. On concentre à faible volume puis on glace et laisse cristalliser en glacière. On sépare les cristaux par filtration et on les essore. On obtient ainsi le 3-ethoxy 19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène (isomère E avec un rendement de 78%.

C) 3-methoxy-19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène (isomère Z).

a) à partir de 3-methoxy 17-oxo estra 1, 3, 5 (10) triène.

Ce produit est converti en 3-methoxy 19-nor pregna 1, 3, 5 (10), 17 (20)-tetraène (isomère Z) selon la méthode décrite par Krubiner et Oliveto J. Org. Chem. 31 (1966) 24. Celui-ci est réduit selon la méthode de Birch-Nelson pour fournir après recristallisation de l'éthanol, 79% de 3-methoxy 19-nor pregna 2, 5 (10) 17 (20)-triène (isomère cis) fondant à 113°.

Par action de l'acide chlorhydrique dilué on forme ensuite le 3-oxo 19-nor pregna 4, 17 (20)-diène (isomère Z). Ce dernier est converti en 3-methoxy-19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène (isomère Z) par action de l'orthoformiate de méthyle en présence d'acide p. toluène sulfonique. De la même façon on forme le 3-ethoxy 19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène isomère Z ( $F = 125^\circ$  [ $\alpha$ ]  $D = -181^\circ$ .  $\lambda_{\max} 242 \text{ m}\mu$   $\epsilon = 19160$ ).

b) à partir de 3-methoxy-19-nor pregna 2, 5, (10) 17 (20)-tri-  
ene (isomère Z)

On effectue l'isomérisation selon le mode opératoire décrit au paragraphe A b).

c) à partir du 3, 17 - dioxo estra 4-ène

On dissout 9,6 g de 3-méthoxy 17-oxo estra 3, 5-diène dans 30 ml de diméthylsulfoxyde et on ajoute 7 g de bromure de (triphenylethyl) phosphonium, puis 2 g de terbutylate de potassium. On chauffe le mélange 16 heures à 60°, puis après refroidissement on extrait à l'hexane. Les phases hexaniques sont amenées à sec, puis le résidu sec est repris par du méthanol d'où il cristallise. On obtient ainsi le 3-méthoxy-19-nor pregna-3, 5, 17 (20)-triène (isomère Z) avec un rendement de 84%.

On prépare de la même façon le 3-ethoxy-19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène (isomère Z) à partir du 3-ethoxy 19-oxo estra 3,5-diène

(F = 125°,  $[\alpha]_D = -181^\circ$ ,  $\lambda_{\max} = 242 \text{ m}\mu$   $\epsilon = 19160$ ).

EXEMPLE I

3,20 dioxo 6-méthyl 17 $\alpha$ -hydroxy 19-nor pregna 4, 6-diène

stade A : 3-méthoxy 6-formyl 19-nor pregna-3, 5, 17 (20)-triène  
(isomère E)

A une solution de 16,4 g de 3-méthoxy 19-nor pregna-3, 5, 17 (20)-triène (isomère E) dans 135 ml de diméthylformamide on ajoute le réactif de Vilsmeier formé de diméthylformamide (72 ml), oxychlorure de phosphore (9 ml) à 0° C. Après 1/2 heure de contact on ajoute lentement 33 g d'acétate de sodium dans 80 ml d'eau, on extrait la phase aqueuse par du chlorure de méthylène, qu'on lave par une solution de bicarbonate de sodium. Après traitements habituels le résidu est cristallisé dans le méthanol pour obtenir le 3-méthoxy 6-formyl 19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène (isomère E) avec 84% de rendement.

F = 110°, spectre UV max 323 nm  $\epsilon = 12.900$

D la même manière, on obtient le 3-ethoxy 6-formyl 19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène (isomère Z) à partir du 3-éthoxy 19-

nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène (isomère Z).

(F = 110° [ $\alpha$ ] D = - 240  $\lambda_{\max}$  324 nm  $\epsilon$  = 14.400).

Stade B : 3-methoxy 6-hydroxyméthyl 19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène (isomère E).

12 g de 3-méthoxy 6-formyl 19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène (isomère trans) dissous dans 120 ml de méthanol et 720 mg de borohydrure de sodium sont agités 45 mn à 5° C, puis on ajoute 80 ml d'eau, essore et sèche les cristaux de 3-méthoxy 6-hydroxyméthyl 19-nor pregna-3, 5, 17 (20)-triène (isomère E) (95% de rendement). De la même manière on obtient le 3-méthoxy 6-hydroxyméthyl 19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène (isomère Z) à partir du 3-méthoxy 6-formyl 19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène (isomère Z).

Stade C : 3-oxo 6-méthylène 19-nor pregna 4, 17 (20)-diène (isomère E).

10 g de 3-méthoxy-6 hydroxy méthyl 19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène (isomère E) dans 90 ml de méthanol et 10 ml d'acide chlorhydrique 2N sont agités 5 mn, puis on essore, lave et sèche les cristaux de 3-oxo 6-méthylène 19-nor pregna 4, 17 (20)-diène (isomère E) rendement : 97% (F = 105°  $\lambda_{\max}$  264 nm  $\epsilon$  = 10500). De la même manière on obtient le 3-céto 6-méthylène 19-nor pregna 4, 17 (20)-diène (isomère Cis) à partir de 3-méthoxy 6-(hydroxyméthyl) 19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène (isomère Cis).  
(F = 148° [ $\alpha$ ] D = + 206  $\lambda_{\max}$  266 nm  $\epsilon$  = 11.500)

stade D : 3-oxo 6-méthyl 19-nor pregna 4, 6, 17 (20)-triène (isomère trans)

2 g de 3-oxo 6-méthylène 19-nor pregna 4, 17 (20)-triène (isomère E), 2 g d'acétate de sodium 800 mg de charbon palladié à 5% de palladium dans 200 ml d'éthanol à 95%, sont portés à reflux 1 heure, puis on filtre et amène à sec. On reprend par du chloroforme, lave par de l'eau et amène à sec à nouv au. On obtient un produit huileux après distillation, constitué principalement de 3-oxo 6-méthyl 19-nor pregna 4, 6, 17 (20)-triène (isomère E)

[ $\alpha$ ] D = - 35°  $\lambda_{\max}$  290 nm  $\epsilon$  = 22.100.

De la même manière, on obtient le 3-ox 6-méthyl 19-nor pregna

4, 6, 17 (20)-triène (isomère Z) à partir de 3-céto 6-méthylène 19-nor pregna 4, 17 (20)-diène (isomère Z), sous forme d'un produit huileux [ $\alpha$ ] D = + 92°.

#### EXEMPLE II

10 g de 3-oxo 6-méthyl 19-nor pregna 4, 6, 17 (20)-triène (isomère Z), 100 ml de ter butanol et 50 mg de tétr oxyde d'osmium. Ajouter 14 g de complexe triéthylamine-oxyde, hydroperoxyde, et laisser agiter 24 heures à température ambiante. Ajouter 10 g de celite, 6 g de  $\text{SO}_3\text{Na}_2$  dans 200 ml d'eau, extraire par le toluène et filtrer la solution toluénique sur une couche de silice pour chromatographie. L'éluat est amené à sec, et cristallisé dans le méthanol pour donner 63% de 3, 20-dicéto 6-méthyl 17 $\alpha$ -hydroxy 19-nor pregna 4, 6-diène

F = 206°       $\lambda$  max 201 nm       $\xi$  = 24.000.

Le même produit est obtenu par la même technique à partir de 3-oxo 6-méthyl 19-nor pregna 4, 6, 17 (20)-triène (série trans).

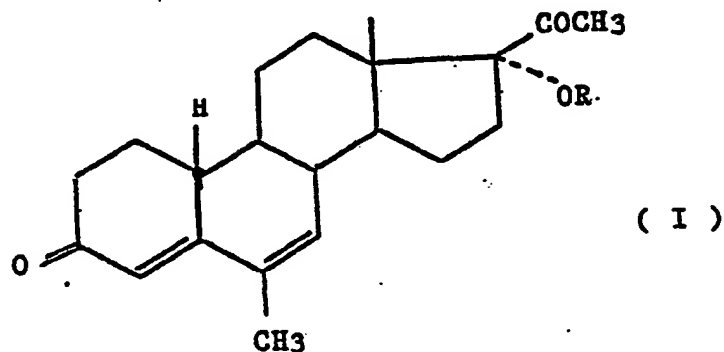
#### EXEMPLE III

10 g de 3,20 dicéto 6-méthyl 17 $\alpha$ -hydroxy 19-nor pregna 4, 6-diène sont dissous dans 50 ml de chloroforme. 7 ml d'anhydride acétique et 1 g d'acide para toluène sulfonique sont ajoutés à cette solution.

Le mélange est porté au reflux sous azote pendant 1 heure, puis refroidi vers 40° C, et additionné de 10 ml de méthanol et de 1 ml d'acide chlorhydrique concentré. Porter à nouveau au reflux pendant 1 heure, refroidir à température ambiante, laver par de la soude diluée puis par de l'eau jusqu'à neutralité. On distille à sec les phases organiques. Le produit repris par le méthanol laisse déposer des cristaux de 3,20 dicéto 6-méthyl 17 $\alpha$ -acétoxy 19-nor pregna 4, 6-diène. Le rendement est de 80%.

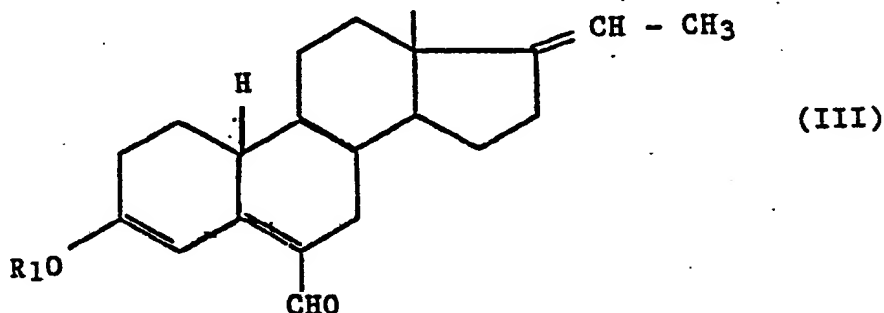
REVENDEICATIONS

- 1°) Un nouveau procédé d'obtention des 6-méthyl-19-nor-pregna 4, 6-diène 3,20-dione de formule générale I



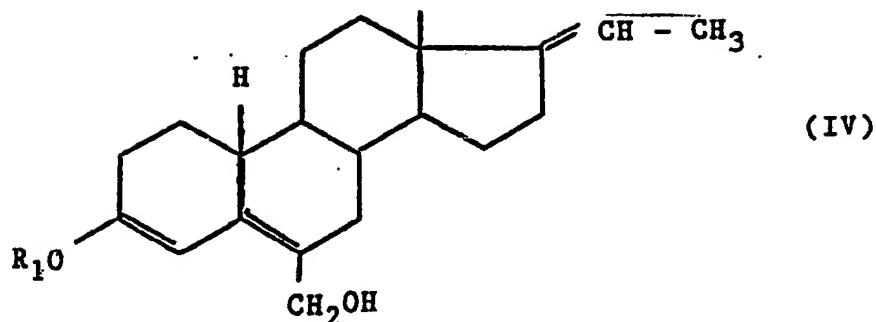
dans laquelle R est un hydrogène ou le reste acyle d'un acide organique carboxylique aliphatique ou cycloaliphatique, saturé ou non saturé

caractérisé en ce que l'on soumet un 3-alcoxy-19-nor pregna 3, 5, 17 (20)-triène II à l'action d'un réactif formylant dans les conditions de la réaction de Vilsmeier-Hack, pour obtenir le dérivé 6-formylé de formule générale III



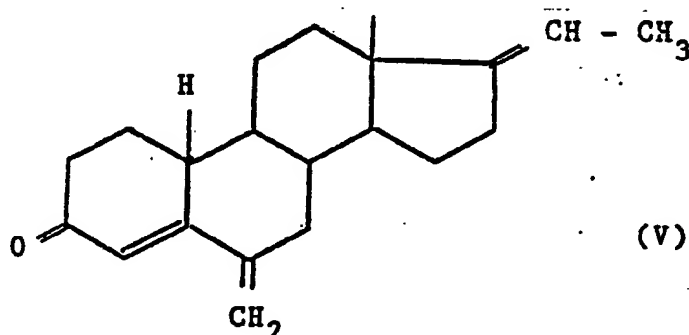
(sous forme d'isomère E ou Z ou d'un mélange en proportions quelconques de E ou Z)

dans laquelle R<sub>1</sub> est un radical alcoyle inférieur ou cycloalcoyle que l'on réduit par action d'un hydrure mixte de métal alcalin en dérivé 6-hydroxyméthylé de formule générale IV



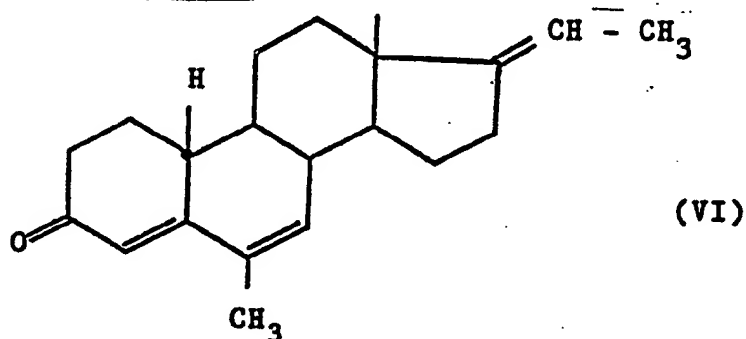
(sous forme d'isomère E ou Z ou d'un mélange en proportions quelconques de E ou Z)

dans laquelle  $R_1$  est défini comme précédemment  
soumet celui-ci à l'action d'un acide minéral, ou d'un acide organique pour obtenir le dérivé 3-oxo méthylénique de formule générale V



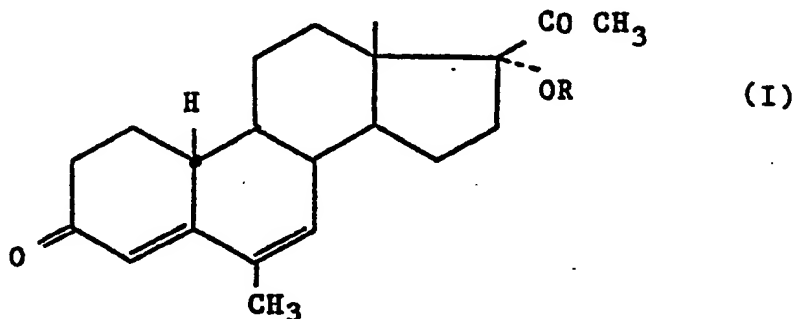
(sous forme d'isomère E ou Z ou un mélange de ces deux isomères en proportions quelconques)

isomériser celui-ci par réaction avec un catalyseur d'isomérisation pour obtenir un composé 3-céto-19-nor 4, 6, 17 (20)-pregnatriénique de formule générale VI

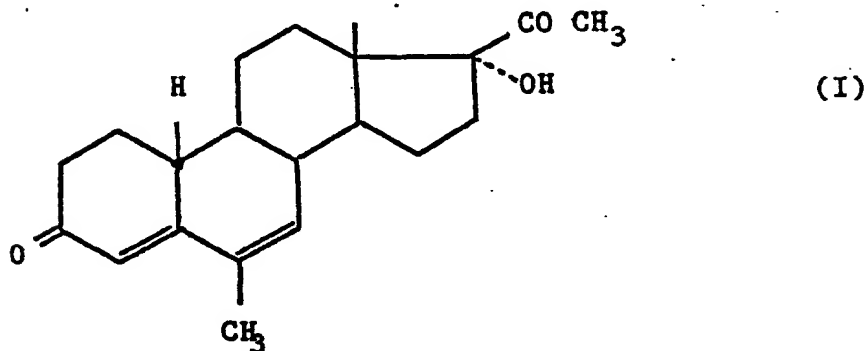


(sous forme d'isomère E ou Z ou d'un mélange en proportions quelconques de E ou Z)

qui par action d'un réactif de bis-hydroxylation conduit au 17 $\alpha$ -hydroxy-19-nor pregnadiène de formule générale I



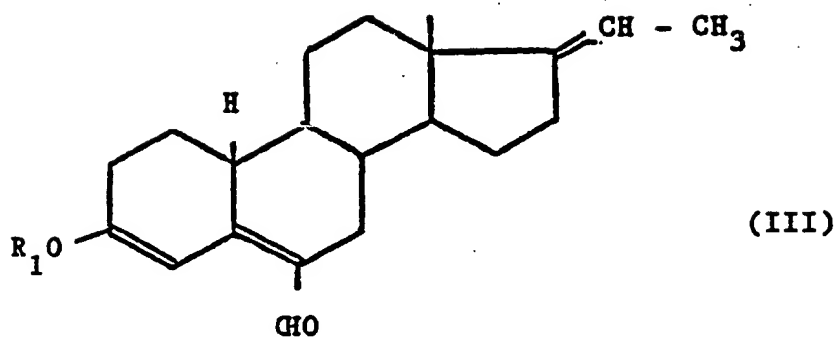
lequel, par acylation au moyen d'un dérivé fonctionnel d'acide organique carboxylique, fournit le dérivé de formule générale I désiré



dans laquelle R représente le reste acyle d'un acide organique carboxylique aliphatique ou cycloaliphatique, saturé ou non saturé, à chaîne droite ou ramifiée.

2°) A titre de produits intermédiaires nouveaux selon la revendication 1° les 19-nor pregnatriènes de formule générale III

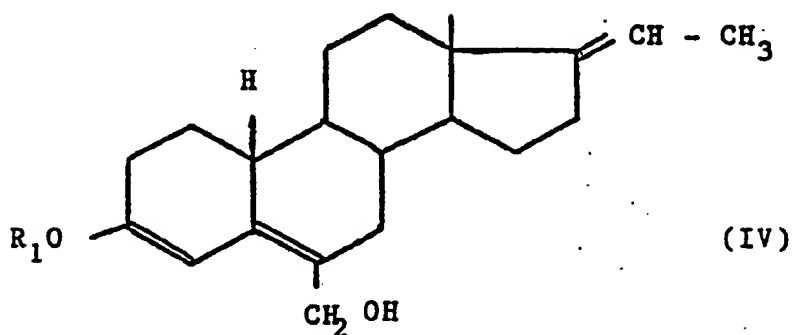




(sous forme d'isomère E ou Z)

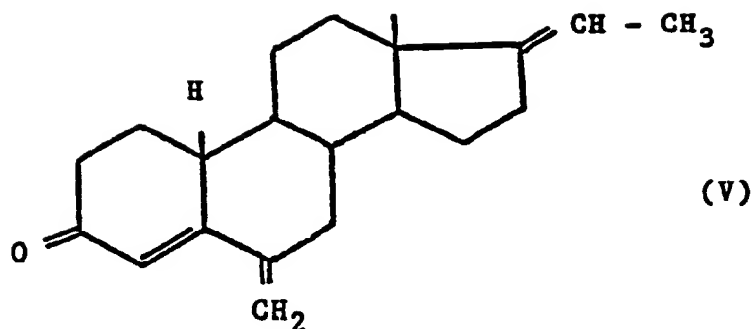
dans laquelle  $R_1$  est un radical alcoyle inférieur ou cycloalcoyle inférieur

3°) A titre de produits intermédiaires nouveaux selon la revendication 1° les dérivés 6-hydroxyméthylés de formule générale IV :



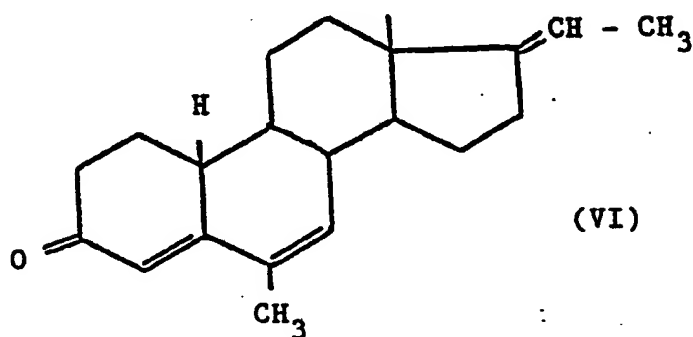
(sous forme d'isomère E ou Z) dans laquelle  $R_1$  est défini comme précédemment

4°) A titre de produits intermédiaires nouveaux selon la revendication 1° le dérivé 3-céto 6-méthylénique de formule V :



(sous forme d'isomère E ou Z)

5°) A titre de produits intermédiaires nouveaux selon la revendication 1° le dérivé 3-céto 19-nor pregna 4, 6, 17 (20)-trié-  
nique de formule VI :



(sous forme d'isomère E ou Z)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 84/00219

<b>I. CLASSIFICATION F SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>3</sup> According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC IPC. <sup>4</sup> : C 07 J 7/00; CC 07 J 13 /00											
<b>II. FIELDS SEARCHED</b> <div style="text-align: center; padding: 2px;">Minimum Documentation Searched <sup>4</sup></div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 25%; padding: 5px;">Classification System</th> <th style="padding: 5px;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">IPC.<sup>4</sup>:</td> <td style="padding: 5px;">C 07 J 7/00; C 07 J 13/00</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; padding: 2px;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>5</sup></div>			Classification System	Classification Symbols	IPC. <sup>4</sup> :	C 07 J 7/00; C 07 J 13/00					
Classification System	Classification Symbols										
IPC. <sup>4</sup> :	C 07 J 7/00; C 07 J 13/00										
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>14</sup> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; padding: 5px;">Category *</th> <th style="width: 60%; padding: 5px;">Citation of Document, <sup>16</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup></th> <th style="width: 30%; padding: 5px;">Relevant to Claim No. <sup>18</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">FR, A, 2271833 (J. M. GASTAUD) 19 December 1975, see claims; page 2 ( cited in the application )</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">FR, A, 1453221 (ROUSSEL - UCLAF) 16 August 1966</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of Document, <sup>16</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup>	Relevant to Claim No. <sup>18</sup>	Y	FR, A, 2271833 (J. M. GASTAUD) 19 December 1975, see claims; page 2 ( cited in the application )	1	Y	FR, A, 1453221 (ROUSSEL - UCLAF) 16 August 1966	1
Category *	Citation of Document, <sup>16</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup>	Relevant to Claim No. <sup>18</sup>									
Y	FR, A, 2271833 (J. M. GASTAUD) 19 December 1975, see claims; page 2 ( cited in the application )	1									
Y	FR, A, 1453221 (ROUSSEL - UCLAF) 16 August 1966	1									
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>15</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>											
<b>IV. CERTIFICATE</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Date of the Actual Completion of the International Search <sup>3</sup>            22 January 1985 (22.01.85)         </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Date of Mailing of this International Search Report <sup>3</sup>            08 February 1985 (08.02.85)         </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">           International Searching Authority <sup>1</sup>            European Patent Office         </td> <td style="padding: 5px;">           Signature of Authorized Officer <sup>10</sup> </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search <sup>3</sup> 22 January 1985 (22.01.85)	Date of Mailing of this International Search Report <sup>3</sup> 08 February 1985 (08.02.85)	International Searching Authority <sup>1</sup> European Patent Office	Signature of Authorized Officer <sup>10</sup>					
Date of the Actual Completion of the International Search <sup>3</sup> 22 January 1985 (22.01.85)	Date of Mailing of this International Search Report <sup>3</sup> 08 February 1985 (08.02.85)										
International Searching Authority <sup>1</sup> European Patent Office	Signature of Authorized Officer <sup>10</sup>										

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V. ☐ OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>10</sup>

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for the following reasons:

1. ☐ Claim numbers ..... because they relate to subject matter <sup>12</sup> not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claim numbers ..... because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out <sup>13</sup>, specifically:

VI. ☐ OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>11</sup>

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

— 1, 4, 5 :Process for preparation of compounds of formula (I) and intermediaries per se of formulas V and VI

— 2, 3 :Intermediaries per se of formulas III and IV

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims of the international application.

2. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:

3. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

4. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by applicant's protest.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 84/00219

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>3</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB: <sup>4</sup> C 07 J 7/00; C 07 J 13/00		
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ</b>		
Documentation minimale consultée <sup>4</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB: <sup>4</sup>	C 07 J 7/00; C 07 J 13/00	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>5</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS</b> <sup>14</sup>		
Catégorie *	Identification des documents cités, <sup>16</sup> avec indication, si nécessaire, des passages pertinents <sup>17</sup>	N° des revendications visées <sup>18</sup>
Y	FR, A, 2271833 (J.M. GASTAUD) 19 décembre 1975, voir revendications; page 2 (citée dans la demande) --	1
Y	FR, A, 1453221 (ROUSSEL-UCLAF) 16 août 1966 -----	1
<p>* Catégories spéciales de documents cités: <sup>15</sup></p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« &amp; » document qui fait partie de la même famille de brevets</p>		
<b>IV. CERTIFICAT N</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <sup>1</sup>	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <sup>2</sup>	
22 janvier 1985	08 FEV. 1985	
Administration chargée de la recherche internationale <sup>1</sup>	Signature du fonctionnaire autorisé <sup>20</sup>	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	G.L.M. Kruydenberg	

## SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE

V. OBSERVATIONS LORSQU'IL A ÉTÉ ESTIMÉ QUE CERTAINES REVENDICATIONS NE POUVAIENT PAS FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE <sup>10</sup>

Selon l'article 17.2) a) certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications numéros..... se rapportent à un objet à l'égard duquel la présente administration n'a pas l'obligation de procéder à la recherche, <sup>12</sup> à savoir:
  
2. ☐ Les revendications numéros..... se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas les conditions prescrites dans une mesure telle qu'une recherche significative ne peut être effectuée, <sup>13</sup> précisément:

VI. OBSERVATIONS LORSQU'IL Y A ABSENCE D'UNITÉ DE L'INVENTION <sup>11</sup>

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la présente demande internationale, c'est-à-dire:

- 1,4,5 : Procédé de préparation des composés de formule I et intermédiaires per se de formules V et VI
- 2,3 : Intermédiaires per se de formules III et IV

1. ☒ Comme toutes les taxes additionnelles demandées ont été payées dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre toutes les revendications de la demande internationale pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme seulement une partie des taxes additionnelles demandées ont été payées dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre seulement celles des revendications de la demande pour lesquelles les taxes ont été payées, c'est-à-dire les revendications:
3. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale est limité à l'invention mentionnée en premier dans les revendications; elle est couverte par les revendications numéros:
4. ☐ Etant donné que toutes les revendications susceptibles de faire l'objet d'une recherche le pouvaient sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucune taxe additionnelle.

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles de recherche étaient accompagnées d'une réserve du déposant.
- ☒ Aucune réserve n'a été faite lors du paiement des taxes additionnelles de recherche.